

Clinical features and HLA of SLE in Okinawa

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7904

沖縄県及び北陸における SLE の臨床像と HLA

金沢大学医学部第二内科学講座 (主任: 竹田亮祐教授)

琉球大学医学部第二内科学講座 (主任: 三村悟郎教授)

大 浦 孝

(昭和61年11月4日受付)

沖縄県における SLE 患者 65 名と北陸における SLE 患者 52 名の臨床像を対比し、地域環境因子の関与について検討を加えた。次いで沖縄県における SLE の HLA、さらにネフローゼ症候群併例 (ネ症群) 26 名における HLA を分析した。沖縄県の人口は約 118 万人で、SLE は特定疾患医療費受給者として、昭和 60 年現在 263 名が登録され、有病率は人口 10 万対 22.3 で、多発県となっており、かつ年々増加傾向にある。沖縄県と北陸における SLE の臨床像を比較して、光線過敏症の発現頻度に著しい差異を示し、沖縄県において高頻度であった。これは気候、風土等の環境要因が、SLE の発症頻度や症状の発現頻度に微妙な違いをもたらすことを示唆するものである。沖縄県においては、同胞発症率が 65 例中 7 例 (10.8%) に認められ、北陸および全国疫学調査と比較して、高頻度発症集団である。これは沖縄県の地理的歴史的条件によると考えられ、いわゆる隔離集団内における婚姻関係という遺伝的要因が示唆される。沖縄県における SLE の HLA 抗原では、B35, DR2 の増加傾向を認め、DRW9 の減少傾向を認めた。ネ症群併例においても同様な傾向であった。一卵性双生児姉妹双方発症例を報告し、免疫血清学的検査および HLA 等の家系調査を行った。以上の結論として、SLE の発症因子として、HLA と連鎖した単一の遺伝子で説明することは困難であった。更には遺伝的要因のみが、SLE の臨床症状、経過、予後を規定するものではないともいえる。

Key words SLE, HLA, Ir-gene, Okinawa, Hokuriku

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) は、多彩な臨床症状と多種類の自己抗体が出現する全身性自己免疫疾患の代表的なものとして位置づけられている。この 10 数年間の免疫学の飛躍的な進歩が、SLE の病態に果たす免疫異常の役割を次々と明らかにしてきた。それにもかかわらず、SLE の病因は十分に解明されておらず、統一された見解はない。しかし、家族調査に関する成績で、SLE 近親者での発症頻度が高率であることや¹⁾、一卵性双生児の双方に SLE の発症する頻度が 57% に及ぶという報告²⁾ は、SLE の発症に遺伝的要因が少なからず関与していることを示唆している。

一方、1958 年 Dausset ら³⁾ により報告されたヒトの主要組織適合抗原遺伝子複合体 (Major Histo-

compatibility Complex, MHC) としての Human Leukocyte Antigen (HLA) 系は、生命科学の面で急速な発展を遂げ現在に至っている。とりわけ、1964 年 Lilly ら⁴⁾ により、マウスの白血病ウイルスに対する感受性とマウスの MHC である H-2 系の強い連鎖が証明された。そこでヒトの HLA 抗原系がマウスの H-2 系に相当することから、HLA 抗原系と疾患との相関についての研究が進み、発症過程において何らかの免疫遺伝学的因子の関与が想定される疾患について広く検討された。実際にヒトでも 1967 年 Amiel ら⁵⁾ が、Hodgkin 病と HLA との関連を報告して以来、幾多の報告がなされてきた。なかでも最も意義ある発見は、HLA-B27 と強直性脊椎炎のきわめて強い相関である⁶⁾。この事実は、人種を問わず同一の結果が確認さ

Abbreviations: ARA, American Rheumatism Association; HLA, Human Leukocyte Antigen; Ir-gene, Immune response gene; MHC, Major Histocompatibility complex; NS, Nephrotic Syndrome; PF, Phenotype Frequency; RR, Rheumatoid arthritis; SLE, Systemic Lupus Erythematosus.

れ、HLA 抗原系と疾患感受性に関する研究が一段と推進された。

SLE と HLA との関連については、1971 年 Waters ら⁷⁾の、HL-ABW 15 と SLE とが関連するという報告以後いくつか報告されてきたが、明確な結論を得るに至っていない。また、本邦においては、小花ら⁸⁾、Kameda ら⁹⁾の報告があるが、諸外国の報告と比較して、関連 HLA 抗原に差異があり、人種差、地域差、さらには多因子説等で説明されている。

本研究では、まず沖縄県における SLE と北陸における SLE の臨床像を対比し、地域環境因子の関与について検討を加えた。次いで沖縄県における SLE の HLA、さらにネフローゼ症候群併発例（ネ症群）における HLA を分析した。

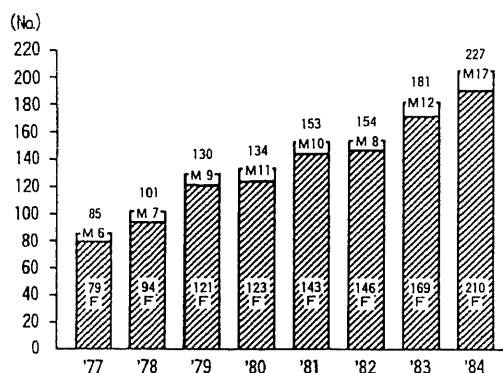


Fig. 1. Number of patients with SLE during the period from 1977 to 1984 in Okinawa.

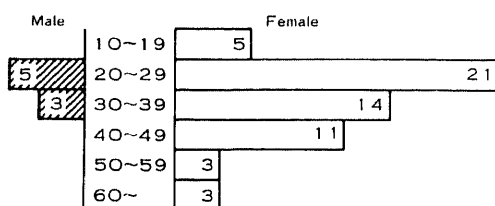


Fig. 2. Distribution of age and sex. (a) of patients in the present study (Okinawa).

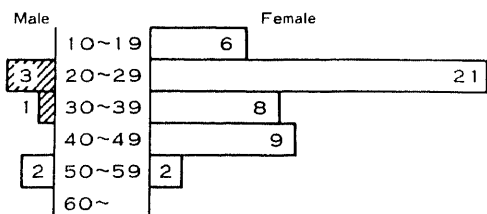


Fig. 2. Distribution of age and sex. (b) of patients in the present study (Hokuriku).

対象および方法

I. 対象症例

沖縄県の人口は約 118 万人で、SLE は昭和 60 年現在 263 人が登録されている。年度別 SLE 特定疾患医療費受給者数は年々増加傾向にある。本研究の対象症例は琉球大学医学部第 2 内科、ならびに金沢大学医学部第 2 内科に入院または通院中（死亡例を含む）で、アメリカリウマチ協会（以下 ARA と略す）の分類予備基準¹⁰⁾の 4 項目以上を満足した SLE 患者それぞれ 65 名（男 8，女 57）ならびに 52 名（男 6，女 46）である。前者の群は原則として沖縄県で出生し、成育した者で、他府県からの転入者は含まれていない。

II. 方法

1. HLA タイピング

患者の末梢血より比重遠沈法¹¹⁾により分離した単核細胞層をナイロンファイバーカラム法¹²⁾にて、T 細胞、B 細胞分画に分離し、それぞれ HLA-A、B 及び DR タイピングを行った。タイピングの方法はいずれも NIH 標準法であるカリフォルニア大学の Terasaki の two-stage microcytotoxicity test¹³⁾によった。用いた抗血清は第 8 回国際ワークショップ抗血清と比較検討され、特異性が決定された（相関係数 >0.8 ）もので、HLA-A は 14 種、HLA-B は 33 種、HLA-C は 6 種、HLA-DR は 11 種である。HLA 抗原は抗原頻度 (Phenotype Frequency, P.F.) について、沖縄在住の健康一般成人 45 名の P.E. と比較検討した。統計学的

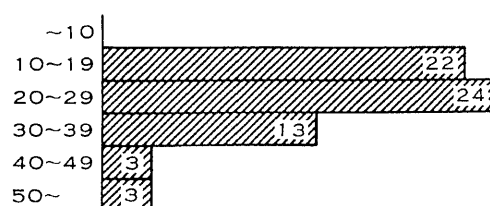


Fig. 3. Age at onset of patients. (a) in the present study (Okinawa).

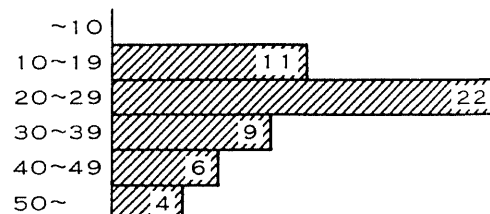


Fig. 3. Age at onset of patients. (b) in the present study (Hokuriku).

解析は 2 × 2 表を用いた χ^2 検定により行い、相対危険率 (Relative Risk, R.R.) の算出は Svejgaard らの方法¹⁴⁾によった。

成 績

I. 沖縄県ならびに北陸における SLE 臨床像の対比

図 2 に示すとおり患者の年齢分布は 10 代から 50 ないし 60 代まで各年代にわたっているが、男女ともそのピークは 20 代に認められた。SLE の発症した年齢の推定は容易ではないが、病歴上 SLE と思われる症状を

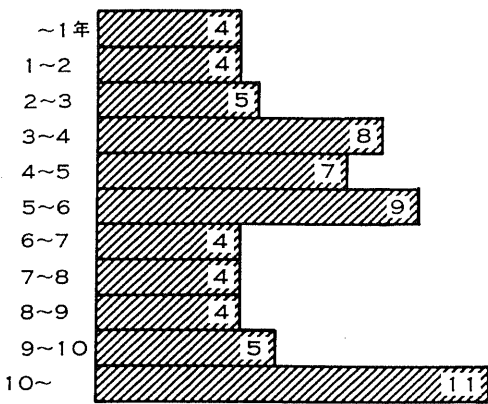


Fig. 4. Duration of disease in the present study. (a) (Okinawa).

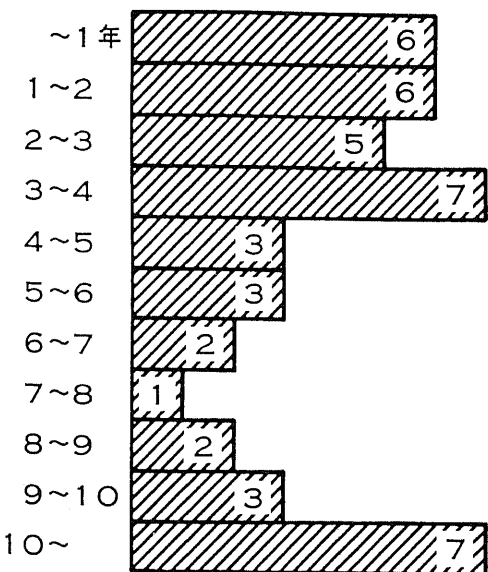


Fig. 4. Duration of disease in the present study. (b) (Hokuriku).

初めて認めた時点の年齢を初発年齢とした。図 3 に示すとおり、その分布は 10 代より 50 代にわたり、そのピークは 20 代に認められた。罹病期間を図 4 に示したが、5 年未満は 28 例、5 年から 10 年未満が 26 例、10 年以上が 11 例であり、最も罹病期間の長い例は 19 年であった。北陸の群では 52 例中、判定可能な者のみ 45 例を対象とした。5 年未満 27 例、5 年から 10 年未満が 11 例、10 年以上が 7 例であり、沖縄の群と比較して、罹病期間が割合短かく、5 年未満が過半数を占めた。家族歴については、図 5 に示す如く 65 例中 7 組 (10.8%) に家族内発症が認められた。兄弟姉妹などの 2 親等が 5 組と最も多く、この中の 1 組は一卵性双生児姉妹の双方発症例であった。また母娘、母息子などの 1 親等が 2 組であった。北陸の群では、家族内発症が 1 例も認められなかった。SLE を疑わせる初発症状

Sisters	3
Mother · daughter	1
Brothers	1
Mother · son	1
Brother · sister	1
total	7sets
	(10.8%)

Fig. 5. Familial occurrence of SLE in the present study.

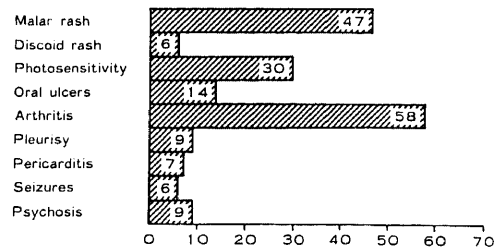


Fig. 6. Clinical symptoms (ARA criteria). (a) of patients in the present study (Okinawa).

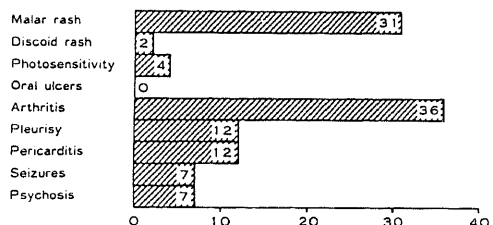


Fig. 6. Clinical symptoms (ARA criteria). (b) of patients in the present study (Hokuriku).

の発症より確定診断を経て、治療期間中に出現した臨床症状（ARAの予備診断基準項目のみ）は図6に示す如く顔面紅斑と関節症状が最も多く、沖縄県ではそれぞれ72.3%、89.2%、北陸では59.6%、69.2%に認

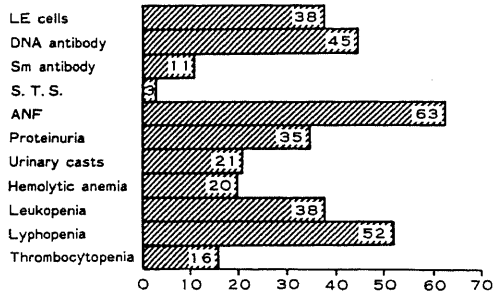


Fig. 7. Laboratory data (ARA criteria).
(a) of patients in the present study (Okinawa).

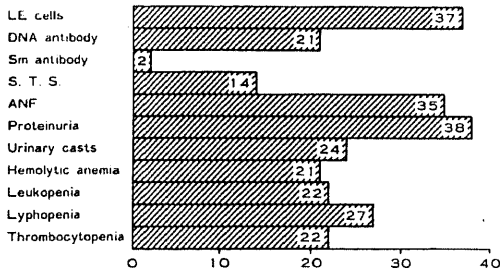


Fig. 7. Laboratory data (ARA criteria).
(b) of patients in the present study (Hokuriku).

められた。沖縄県と北陸を対比して、光線過敏症が著しい差異を示した。即ち、沖縄県では46.2%の陽性率であるが、北陸では7.7%と低頻度であった。臨床検査成績については、未施行項目が数例に認められ、完全ではないが、抗核抗体の陽性率がそれぞれ96.9%、94.6%と最も高く、抗DNA抗体69.2%、91.3%、LE細胞58.5%、88.1%、Sm抗体は16.9%、10.5%に認められた。タンパク尿はそれぞれ53.8%、73.1%に認められた。そのうち、沖縄県の群では、厚生省の診断基準を満足するネ症群は26名（40.0%、男5、女21）であった（図7）。

II. HLA 抗原の分析

1. HLA-A 抗原 (表1)

HLA-A 抗原についてSLE患者全体、ネ症群とコントロールとの間で各抗原頻度を比較したが、いずれの抗原にも有意差を認めなかった。

2. HLA-B 抗原 (表2)

HLA-B 抗原についてはHLA-B35の抗原頻度がSLE患者全体では41.5%とコントロールの26.7%に比較して有意差を認めなかったが増加傾向にあった。ネ症群に限ると、50.0%と増加傾向を示した。

3. HLA-C 抗原 (表1)

HLA-C 抗原についてはSLE患者全体、ネ症群とコントロールとの間で各抗原頻度を比較したが、いずれの抗原にも有意差を認めなかった。

4. HLA-DR 抗原 (表3)

HLA-DR 抗原についてはHLA-DR2の抗原頻度がSLE患者全体では60.3%を示し、コントロールの

Table 1. HLA-A·C antigen in patients with SLE in the present study

HLA-A·C Antigens	Phenotype Frequency (%)			
	All SLE N=65(%)	with N.syn. N=26(%)	without N.Syn. N=39(%)	Controls N=45(%)
A1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A2	36 (55.4)	15 (57.7)	21 (53.8)	22 (48.9)
A3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A11	11 (16.2)	6 (23.1)	5 (12.8)	10 (22.2)
A24	37 (56.9)	17 (65.4)	20 (51.3)	26 (57.8)
A26	22 (33.8)	8 (30.8)	14 (35.9)	15 (33.3)
A31	8 (12.3)	0 (0)	8 (20.5)	5 (11.1)
Aw33	1 (1.5)	1 (3.8)	0 (0)	1 (2.2)
Cw1	23 (35.4)	11 (42.3)	12 (30.8)	11 (24.4)
Cw2	1 (1.5)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)
Cw3	40 (61.5)	14 (53.8)	26 (66.7)	29 (64.4)
Cw4	6 (9.2)	2 (7.7)	4 (10.3)	4 (8.9)
Cw5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N. syn. : Nephrotic syndrome.

37.8%に比較して増加傾向を示したが有意差はなかった ($\chi^2=5.16$, R.R. =2.51)。また、ネ症群に限ると56.5%で増加傾向を示した。次に HLA-DRW9 の抗原頻度が SLE 患者全体では 10.3%を示し、コントロールの 22.2%に比較して減少傾向を示した。また、ネ症群に限ると 4.35%で減少傾向を示した。

5. 一卵性双生児姉妹発症例の家系調査

一卵性双生児姉妹の双方に SLE が発症し、姉は寛解したが、妹はネフローゼ症候群より腎不全に陥り死亡した。妹は 60 才で、1978 年、顔面紅斑、浮腫、関節痛出現、タンパク尿を指摘された。11 月、血痰、呼吸困難にて第 1 回目の入院となった。LE 細胞、抗核抗体陽

性より SLE に間質性肺炎、ループス腎炎、溶血性貧血を合併しているものと診断され、プレドニゾン治療により軽快した。1981 年 2 月、白血球減少症のため第 2 回目の入院。11 月、消化器症状にて第 3 回目の入院。1982 年 4 月、全身浮腫にて第 4 回目の入院。ネフローゼ症候群として、プレドニゾン最高 100 mg/日を使用した。腎機能障害は進行し、乏尿、心不全が出現したため、腹膜灌流を開始した。10 月、腎不全は回復せず、敗血症にて死亡した。姉は現在 63 才で、関節炎の既往歴がある。1977 年、日光過敏症、浮腫を認めた。1978 年 3 月、高熱が続き、顔面紅斑、脱毛、口腔内潰瘍を認め某病院に入院。抗核抗体陽性、多量のタンパ

Table 2. HLA-B antigen in patients with SLE in the present study

HLA-B Antigens	Phenotype Frequency (%)			
	All SLE N=65(%)	with N.syn. N=26(%)	without N.syn. N=39(%)	Controls N=45(%)
B7	1 (1.5)	1 (3.8)	0 (0)	2 (4.4)
B8	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B13	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B15	8 (12.3)	2 (7.7)	6 (15.4)	6 (13.3)
16	5 (7.7)	1 (3.8)	4 (10.3)	5 (11.1)
Bw22	1 (1.5)	0 (0)	1 (2.6)	2 (4.4)
B35	27 (41.5)	13 (50.0)	14 (35.9)	12 (26.7)
B40	28 (43.1)	11 (42.3)	17 (43.9)	23 (51.1)
B44	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bw48	5 (7.7)	1 (3.8)	4 (10.3)	2 (4.4)
B51	9 (13.8)	2 (7.7)	7 (17.9)	8 (17.8)
Bw52	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (8.9)
Bw54	10 (15.4)	4 (15.4)	6 (15.4)	8 (17.8)
Bw59	5 (7.7)	4 (15.4)	1 (2.6)	2 (4.4)

N. syn. : Nephrotic syndrome.

Table 3. HLA-DR antigen in patients with SLE in the present study

HLA-DR Antigens	Phenotype Frequency(%)			
	All SLE N=58(%)	with N.syn. N=23(%)	without N.syn. N=35(%)	Controls N=45(%)
DR1	1 (1.7)	1 (4.3)	0 (0)	1 (2.2)
DR2	35 (60.3)	13 (56.5)	22 (62.9)	17 (37.8)
DR3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
DR4	30 (51.7)	13 (56.5)	17 (48.6)	22 (48.9)
DR5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
DRw6	1 (1.7)	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)
DR7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DRw8	14 (25.1)	8 (34.8)	6 (17.1)	13 (29.9)
DRw9	6 (10.3)	1 (4.3)	5 (14.3)	10 (22.2)

N. syn. : Nephrotic syndrome.

ク尿より SLE とネフローゼ症候群としてプレドニゾロンが処方された。11 月ほぼ寛解し当科転科となった。1983 年 10 月、プレドニゾロン離脱可能となった。

なお、一卵性双生児の卵性診断検査として、1) 血液型、2) HLA タイプ、3) ear wax、4) mid digital hair、5) phenylthiocarbamid (PTC、味盲)、6) finger print を行い、すべて一致し、一卵性を支持した。

家系図で、両親は既に死亡しており、一卵性双生児の下に、妹が 2 人、弟が 1 人いる。一卵性双生児の姉には 5 人の子供があり、妹には 7 人の子供がいる (図

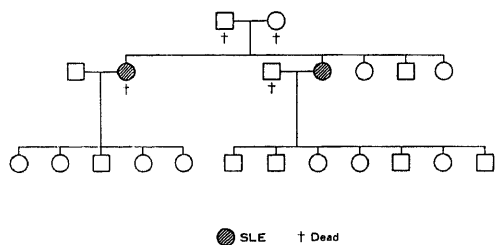


Fig. 8. Pedigree.

8)。この家系内の免疫血清学的検査として、LE テスト、LE 細胞、抗核抗体、補体成分 C₃ の検索を行った。患者の兄弟姉妹 5 人中 4 人、姉の夫とその子供 5 人中 3 人、妹の子供 7 人中 4 人が検査の対象となった。結果は、患者以外の対象はすべて陰性であった。唯、妹の娘に低補体価がみられた (表 4)。

次に HLA の家系調査を行った。患者のハプロタイプは、A2, 24, B35, W55, CW1, 3, DR2, - であった。共通抗原として、B35, DR2 が家系の多数に認められた。しかし、いずれのメンバーも SLE を示唆する臨床症状、免疫血清学的異常を認めなかった (表 5)。

考 察

SLE の発症頻度には、人種差があり米国においては白人より黒人が 3 倍も高頻度であり¹⁵⁾ハワイにおける、人種別の疫学的研究では、東洋人が高頻度であると報告されている¹⁶⁾。1983 年 3 月末、SLE 患者は日本全国で 13,245 人で、前年より 1,402 人増加しており、人口 10 万対 11.2 となっている。沖縄県では同時期に 181 人で、人口比でも多発県となっており、かつ年々増加傾向にある。

Table 4. Serological tests of family

Member	LE test	LE cell	ANF	C 3
Parsent +				
1. Patient 1.	(+)	(+)	80	70
2. Patient 2.	(-)	(-)	0	135
3. Sister	(-)	(-)	0	160
4. Brother				
5. Sister	(-)	(-)	0	160
Pt 1's family				
Husband	(-)	(-)	0	115
1. Daughter	(-)	(-)	0	95
2. Daughter				
3. Son	(-)	(-)	0	160
4. Daughter				
5. Daughter	(-)	(-)	0	115
Pt 2's family				
Husband +				
1. Son	(-)	(-)	0	135
2. Son	(-)	(-)	0	160
3. Daughter	(-)	(-)	0	70
4. Daughter				
5. Son				
6. Daughter	(-)	(-)	0	120
7. Son				

SLE の全国疫学調査は、1972 年度に厚生省特定疾患疫学調査協議会¹⁷⁾により実施された。それによると全国 SLE 患者の推定実数は 6,286 人で、人口 100 万対 SLE 患者補正有病率は 49.8 人であった。特定疾患に指定されて以後、著しく増加したことになる。当調査の年齢分布、性分布は本研究の対象と比較して大差はないが、同胞発症率は、1,185 例中 44 例 (3.7%) で、二親等、一親等の順に多く、女性の組合わせが圧倒的に多かったとしている。本研究の対象では、65 例中 7 例 (10.8%) に同胞発症を認め、高頻度発生集団として特記すべきことといえる。今回、患者からの聴取、一部診療録の確認を行ったが、今後はより広範囲で詳細な免疫遺伝学的分析を実施する必要がある。

臨床症状、検査所見の発現頻度をみると、関節痛 84.4%、顔面蝶形紅斑 84.0%、持続性タンパク尿 63.7%、ネ症群 54.8%、抗核抗体陽性 86.7%と全国疫学調査では集計されており、本研究対象の発現頻度と類似している。当全国疫学調査が行われてからすでに 10 年以上が経過しており、再度、組織的な SLE 全国疫学調査の行われることが切望される。

さて、沖縄と北陸との臨床症状の比較において、日光過敏症に著しい差異を見出したことは重要である。

沖縄県の気候は、本邦で唯一の亜熱帯に属し、温暖な環境にある。年間平均気温は 22.4°C で、月平均気温が 20°C 以下となるのは 12, 1, 2, 3 月のみで、しかも 10°C 以下とはならない。しかし、夏は長く、暑さは厳しい。6, 7, 8, 9 月と 30°C 近い直射日光は皮膚をやく。一方北陸は温帯に属し、いわゆる雪国で冬が長く、曇空が多い。また夏でも日差しが沖縄に比しやわらかい。このような環境要因が、疾患の発症頻度や症状の発現に微妙な違いをもたらしたことが示唆される。実際、本沖縄県の対象患者の中には、若い女性でもあるし、海水浴後の発熱、発症、再燃を認めた症例を 3 例経験している。つまり SLE の発症頻度、臨床症状の発現は環境因子により修飾されるともいえる (表 6)。

また沖縄県は日本列島の南西端に位置し、東西 1,000 km、南北 400 km の広大な海域に分散する 4 つの島嶼群から構成されている。この島嶼群は約 150 の島々で構成されており、そのうち、有人島数は 40 である。全人口の 88% が沖縄本島に、残りの 12% が沖縄本島以外の島嶼に散在している。その主要な交通機関は定期船、飛行機であるが、天候状態、台風により欠航する場合がある。沖縄本島でも、山間部にはまだ多く

Table 5. HLA type of family

Member	A	B	C	DR
1. Patient 1.	2, 24,	35, W55,	W 1, W 3,	2, -
2. Patient 2.	2, 24,	35, W55,	W 1, W 3,	2, -
3. Sister	- , 24,	51, W55,	W 1, - , ,	2, W 6
4. Brother				
5. Sister	2, 24,	51, - ,	- , W 3,	W 6, W 9
Pt 1's family				
Husband	2, - ,			
1. Daughter	2, 24,	35, W39,	- , W 3,	2, -
2. Daughter	2, 24,	35, W54,	W 1, W 3,	- , 4
3. Son	2, 24,	35, 39,	- , W 3,	
4. Daughter	2, 24,	35, W54,	W 1, W 3,	2, -
5. Daughter	2, - ,	35, W54,	W 1, W 3,	2, -
Pt 2's family				
Husband +				
1. Son	2, 26,	35, W61,	- , W 3,	
2. Son	2, 2 6 ,	35, W 6 1 ,	- , W 3,	
3. Daughter	2, 26,	35, W61,	- , W 3,	
4. Daughter	11, 24,	35, - ,	- , W,	
5. Son	,			
6. Daughter	11, 24,	35, W55,	W 1, - -	
7. Son				

の集落が存在し、昔ながらの自給自足の生活を営んでいる。つまり、沖縄県にはまだ多くのいわゆる隔離集団が存在していることになる。この場合、近親結婚の機会が多くなる可能性がある。

崎原¹⁸⁾は、婚姻関係をとおして、一離島伊平屋島社会の開放性（または閉鎖性）の程度を明らかにしている。すなわち沖縄県最北端の伊平屋島における1957年から1980年に至る24年間に1,382人から届出のあった婚姻届に基づいて島の社会関係を分析した。1957～61年における伊平屋島の地理的通婚圏は、島内婚が80.4%を占め、内婚的傾向がきわめて高かった。沖縄県が本土復帰する以前は内婚的で、きわめて狭かったが、1972年の本土復帰を境にして外婚的通婚圏に転じている。しかし、他県籍者の転入は皆無と言ってよい程少なく、通婚圏が外婚的に変化しても本籍上にみられる現象であり、島内では依然内婚的傾向が強い。従って島では伝統的な生活習慣、価値体系が継承され、社会的な閉鎖性はまだ強く存続していると推測している。

沖縄県は、周囲が海に囲まれた、このような集落の集合体とみなすことも可能である。本研究においても、対象者は全員、両親とも沖縄で出生し、育成している。今後、更には対象者の出身集落、祖先の婚姻関係の解明が必要である。

SLEの病因の解明には環境因子と遺伝因子の双方よりのアプローチが必要である。地域間の発症頻度、臨床症状発現の差異、およびその修飾因子の分析、また特定地域での集団遺伝学的手法、免疫遺伝学的手法による遺伝因子の分析が重要である。

自己免疫疾患の発症機序についてはいまだ定説が確立されていない。その病因の手がかりを知る手段として、HLA抗原系と疾患感受性との相関が検討され、いくつかの仮説がたてられた。第1に細胞表面のHLA抗原それ自体が、病原体の直接のreceptorとなり、ある特定のvirus等の病原体の感染を受け易いとするreceptor説がある¹⁹⁾。第2にHLA抗原と病原体の構造が非常に類似し、共通の抗原決定基をもつため、交

叉耐性 (cross tolerance) を生じて病原体に対して免疫寛容状態となり、感染して発病するとするmolecular mimicry (分子類似説)がある²⁰⁾。第3に、マウスのH-2領域に免疫応答遺伝子 (Immune response gene: Ir-gene)が存在することが知られており、ヒトでもIr-geneが第6染色体上でHLA抗原遺伝子と密接に連鎖していることが示唆されている²¹⁾。つまりある特異的なIr-geneとあるHLA抗原遺伝子が、同一染色体上で非常に近接して存在し、しかも連鎖不平衡状態にあり、HLA抗原は単なるgenetic markerであるとする説がある。すなわちHLA抗原と疾患との間に有意相関が存在した場合、実際はそのHLA抗原ではなくて、連鎖不平衡状態にあるIr-geneとの相関をみているということである。現在では、この説が有力であり、疾患の発症は、HLA抗原遺伝子座と連鎖するIr-geneにより免疫遺伝学的に支配されていると考えられている²²⁾。

しかし、マウスの場合と異なりヒトの場合は、雑動物であり、同一環境下におかれていないうえに他の遺伝子の影響なども考えられる。従ってある一定条件下での検討は不可能であり、更に宿主ならびに環境要因以外に人種特異性が存在し、ある疾患が他の人種においても同じ病因素因のもとに発症するか否かの問題が提起されている。事実、HLA抗原頻度には人種差があり、それぞれ特異性がみられる。

先に触れた如く、SLE患者におけるHLA-AおよびB抗原に関しては1971年Watersら⁷⁾、Grumetら²³⁾の報告以来多数報告されている。白人においてはHLA-B8の頻度が有意に高かったとするものが比較的多く、その抗原頻度は32～54%程度とされている^{23)～30)}。B8以外では黒人も含めるとA抗原ではA1, A2, A10, AW19, B抗原ではB5, B7, B13, BW15, BW40などの増加が報告されている^{23)～25)28)～35)}。一方、日本人においては、HLA-B8はきわめてまれで、またB8のSplit antigenである、BW59も少ないことが知られている。事実、本研究でもB8は1例もみられない。その他、日本人のA抗原ではA10, A11, B抗原で

Table 6. Avenge Tempreature in Okinawa and Kanazawa by month

	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May	June	July	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Annual Average
Kanazawa	2.9	3.1	6.0	11.9	16.8	20.7	25.0	26.2	22.0	16.1	10.8	6.0	14.0
Okinawa	16.0	16.4	18.0	21.0	23.7	26.1	28.1	27.8	27.1	24.3	21.3	18.1	22.4

(1983年版 理科年報)

は BW40 などの増加が報告されている^{36)~38)}。小花ら⁸⁾の検索では HLA-BW35 と HLA-BW55 がそれぞれタンパク尿陽性群に限って、またタンパク尿陰性群に限って増加していたと報告している。本研究でも、SLE 患者全体、およびネ症群で B35 の増加傾向を認めた。しかし、BW55 は僅少で比較できなかった。

SLE 患者における HLA-DR 抗原に関しては 1978 年 Gibofsky ら⁴⁰⁾によるもの以来いくつかの報告がなされている。Gibofsky ら⁴⁰⁾⁴¹⁾、Reinertsen ら⁴²⁾⁴³⁾は DR2 と DR3 が、Scherak ら⁴⁴⁾は DR3 のみが、Stanstny⁴⁵⁾は DR4 が有意に増加していたと報告している。最近では白人の SLE においては、HLA-DR3 との関係が最も注目されており、Griffing ら⁴⁶⁾は、HLA-DR3 と抗 DNA 抗体の相関に関して示唆に富んだ成績を報告している。抗 DNA 抗体陽性の SLE 群、抗 DNA 抗体を欠く SLE 群および対照群での HLA-DR 抗原を比較検討し、HLA-DR3 抗原は、SLE 患者でも抗 DNA 抗体陽性例においてのみ、対照群に比して有意の差をもって多く認められたとしている。

Benacerraf ら²¹⁾によると、Ir-gene は、原則として疾患を規定せず、むしろ、ある特定の抗原に対する抗体産生反応あるいは遅延型過敏反応の程度を規定しているとされる。従って、ヒト SLE においても、HLA-DR3 は、それ自体で、抗 DNA 抗体産生能を規定しているか、あるいは、それを規定している遺伝子と密に連鎖しているものと推測されている。

日本人 SLE では、小花ら⁸⁾によると、HLA-DRW9 との間に、有意の相関が認められたと報告している。一方、Sukurami ら⁴⁷⁾は、統計的に有意差を認めなかったとしながらも、DR4 が多い傾向にあったと報告している。逆に、Kameda ら⁹⁾は、DR4 が有意に減少していたと報告している。日本人では、本来、HLA-DR3 はきわめて稀であり、Kameda ら⁹⁾の報告でも、検討した 45 例の SLE 患者で、HLA-DR3 を有する症例は 1 例もなかったとされる。

本研究では DR2 の増加傾向を認めたが、DR4 の増減は認めなかった。また DRW9 に関しては、むしろ減少傾向にあった。DR3 はコントロールに 1 例認めただのみであった。

この様に SLE 患者の HLA に関する成績が一致しないことは、SLE としての疾患単位にも問題がある。その臨床症状は多彩で、自己抗体の産生についても、その種類は多岐にわたり、障害臓器、更にはその重症度に関してもさまざまである。このように、必ずしも 1 つの疾患単位ではなくむしろ複合症候群である SLE が遺伝的背景という面からみるときには、単一の disease entity として把握できるかどうかは難しく、

HLA 抗原が、複合症候群である SLE という疾患全体に対してではなく、個々の SLE 亜群に相関している可能性を示唆するものである。

本研究ではネ症群合併例を分析検討したが、SLE 全体と同様 B35、DR2 の増加傾向を認めた。従って、ネ症群発症は SLE 発症と基本的には同一機序に基づいており、不可分の関係にある一部分現象と考えられる。この一部分現象を規定する別の因子も存在するものと思われる。

最近、向井ら⁴⁸⁾が文献的に集計した結果、一卵性双生児に SLE が発症した例は 29 例であり、一致数は 16 例で、一致率は 55.2%であった。一方、二卵性双生児に SLE が発症した例は 9 例であり、一致数は 1 例で、一致率は 11.1%となり有意差があった。Block ら²⁾も SLE 発症一致率は、一卵性双生児で 69%であるのに対し、二卵性双生児では 3%と述べた。遺伝的背景が同一（一卵性双生児）の時に SLE 発症一致率が高いことは疾患感受性に遺伝的因子が極めて重要であることを示す。二卵性双生児ではたとえ一卵性双生児と環境因子が同じでも SLE 発症頻度は双生児でない兄弟姉妹と同じである。しかし、一卵性双生児の 31%は片方のみ発症することは、遺伝ですべてを説明し得ず、病因に環境因子が関与していることを示している。

SLE の家族内発症様式を調べると遺伝機構は単純なメンデルの遺伝様式では説明できず、複数の遺伝子が関与することが指摘されていた。Winchester ら⁴⁹⁾は、一卵性および二卵性双生児における SLE 発症一致率のそれぞれ 69 および 3%という相違より、遺伝子の数を推定している。すなわち $69\% \times (1/2)^n = 3\%$ (n : 遺伝子の数) の計算式より少なくとも異なった染色体に存在する 4 つの遺伝子が SLE 発症に関与すると述べた。この推定法は双生児の両者に一卵性、二卵性ともに環境因子は同様に作用し、二卵性双生児の SLE 発症率が低いのは遺伝因子の相違によるとする仮定に基づいている。

一方、笹月ら³⁹⁾は、SLE 発症の遺伝要因として、HLA 系と連鎖した二つの遺伝子を想定している。すなわち、A11-B40 と連鎖不平衡にある α 遺伝子と、B35 と連鎖不平衡にある β 遺伝子が関与し、両者はそれぞれ SLE 患者において高抗 DNA 抗体価、腎障害をもたらすが、両者をともに有すると、両者は相加的というよりは、相乗的效果を示すと述べている。

本一卵性双生児姉妹双方発症例では B35 を有していたが、A11-B40 は有していなかった。DR 抗原は 2, 一で、DR4、DRW9 は有していなかった。また家系内に B35 を有する者が多数いるが発症していない。DR2, 4, W9 を有する者も発症していない。従って

SLE発症に関与する Ir-gene が存在すると仮定しても、それは単一の遺伝子が直接的に HLA と連鎖しているとは考えられない、更にはその遺伝子が SLE の臨床症状、経過、予後を規定するものではないともいえる。

最近、Reveille ら⁵⁰⁾は、8家系の家族内発症 SLE に過去の報告を加えて分析を行い、HLA 以外の遺伝因子が SLE 発症に関与する可能性を示唆している。しかし、明確な遺伝因子、環境因子も提示はしていない。

しかし、最近、HLA 遺伝子クローニングにより重要な知見が見出された。米国シアトルのワシントン大学の研究者⁵¹⁾は慢性関節リウマチ (RA) 患者の DR4 抗原をコードする DNA と DR4 をもつ健常人 DNA とには制限酵素を用いた分析で相違のあることを見出した。この成績は血清学的に同じ DR 型とタイプされながら、健常者、疾患をもつ患者、また疾病の種類により DR 遺伝子に細かい違い (Microheterogeneity) が存在する可能性を示すものである。このような知見は HLA と疾患との相関機序の追究に重要な手掛かりを与えるものと考えられる。

SLE に関する臨床的研究は、診断基準 (criteria) として人為的に規定した臨床症状、検査所見、経過を参考にしているが予後はモザイク模様により多彩に変化に富み、細胞レベルでは、リンパ球表面の遺伝子標識に微妙な違いが見出されており、それを規定している DNA レベルでの解析が急務な時期にきているといえる。

結 論

沖縄県及び北陸における SLE の臨床像を対比し、地域環境因子の関与について検討を加えた。次いで沖縄県における SLE の HLA、さらにはネフローゼ症候群合併例 (ネ症群) における HLA を分析して次の結論を得た。

1. 沖縄県における SLE の有病率は人口 10 万対 22.3 で、多発県となっており、かつ年々増加傾向にある。

2. 沖縄県と北陸における SLE の臨床像を比較し、光線過敏症の発現頻度に著しい差異を示し、沖縄県において高頻度であった。これは気候、風土等の環境要因が、SLE の発症頻度や症状の発現頻度に微妙な違いをもたらすことを示唆するものである。

3. 沖縄県においては、同胞発症率が 65 例中 7 例 (10.8%) に認められ、北陸および全国疫学調査と比較して、高頻度発症集団である。この事実は、沖縄県の地理的歴史的條件による、いわゆる隔離集団内における婚姻関係という遺伝的要因を示唆している。

4. 沖縄県における SLE の HLA 抗原では、B35、DR2 の増加傾向を認め、DRW9 の減少傾向を認めた。ネ症群合併例においても同様な傾向であった。

5. 一卵性双生児姉妹双方発症例を報告し、家系調査を行った。姉は完全寛解し、妹は死亡した。特定の HLA 抗原と家系内発症との間には連関を認めなかった。

6. SLE の発症因子を HLA と連鎖した単一の遺伝子で説明することは困難であった。更にその遺伝子が SLE の臨床症状、経過、予後を規定するものではないとも考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った竹田亮祐教授ならびに三村悟郎教授に心からの謝意を表します。また HLAology を御指導頂いた東海大学移植学、辻公美教授に深く感謝致します。更に御協力頂いた金沢大学第 2 内科東福要平講師、中島昭勝先生ならびに琉球大学第 2 内科仲宗根安樹先生に深謝致します。

なお本論文の要旨は、第 28 回日本腎臓学会総会 (1985 年 10 月、東京) において発表した。

文 献

- 1) Arnett, F. C. & Shulman, L. E.: Studies in familial systemic lupus erythematosus. *Medicine*, **55**, 313-322 (1976).
- 2) Block, S. R., Winfield, J. B., Lockshin, M. D., D'Angelo, W. A. & Christian, C. L.: Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am. J. Med.*, **59**, 533-552 (1975).
- 3) Dausset, J.: Leuco-Agglutinins. IV. Leuco-agglutinins and blood transfusion. *Vox Sang.*, **4**, 190-198 (1954).
- 4) Lilly, F., Boyse, E. A. & Old, L. J.: Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. *Lancet* **2**, 1207-1209 (1964).
- 5) Amiel, J. F.: Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease, p79-81. In Curtoni, E. S., Matusz, P. L. & Tosi, R. M. (eds). *Histocompatibility Testing 1967*. Munksgaard, Copenhagen, 1967.
- 6) Brewerton, D. A., Caffrey, M., Hard, F. D., James, D. C. O., Nicholls, A. & Sturrok, R. D.: Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet*, **1**, 904-907 (1973).
- 7) Waters, H., Konrad, P. & Walford, R. L.: The distribution of HL-A histocompatibility factors and genes in patients with systemic lupus

erythematosus. *Tissue Antigens*, **1**, 68-73 (1971).

8) 小花光夫・美田誠二・河野通律・松岡康夫・入交昭一郎・藤森一平・福田純也・高田 肇・比枝義記・関口 進: 全身性エリテマトーデス患者における HLA 抗原の検討. *日臨免誌*, **4**, 68-75 (1982).

9) Kameda, S., Naito, S., Tanaka, K., Kajiyama, K., Kunihiro, K., Nishigouri, S., Jimi, S. & Yanase, T.: HLA antigens of patients with systemic lupus erythematosus in Japan. *Tissue Antigens*, **20**, 221-222 (1982).

10) Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., Schaller, J. G., Talal, N., & Winchester, R. J.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **25**, 1271-1277 (1982).

11) Boyum, A.: Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **21** (Suppl. 97), 1-11 (1968).

12) Wener, C., Klouda, P. T., Correa, M. C., Vassalli, P., Jeannet, M.: Isolation of B and T lymphocytes by nylon fiber column. *Tissue Antigens*, **9**, 227-229 (1977).

13) Staff, **Transplantation and Immunology Branch, NIAID**: NIH microcytotoxicity typing technique, In NIAID manual of tissue typing techniques, 20-22 (1974).

14) Svejgaard, A., Jersild, C., Staubnielsen, L. & Bodmer, W. F.: HL-A antigens and disease: Statistical and general considerations. *Tissue Antigens*, **4**, 95-105 (1974).

15) Siegel, M., Holley, H. L. & Lee, S. L.: Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **13**, 802-811 (1970).

16) Serdula, M. K. & Rhoads, G. G.: Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum.*, **22**, 328-333 (1979).

17) 深瀬政市・桜美武彦: SLE・日本臨床, 41 巻・春期臨時増刊号, 1159-1168 (1983).

18) 崎原盛造: 沖縄県伊平屋島の通婚圏に関する研究. *民族衛生*, **50**, 178-189 (1984).

19) Geczy, A. F., Alexander, K. & Bashir, H. V.: A factors in Klebsiella culture filtrates specially modifies an HLA-B27-associated cell surface component. *Nature*, **283**, 782-784 (1980).

20) Damian, R. T.: Molecular mimicry: antigen

sharing by parasite and host and its consequens. *Am. Naturalist.*, **98**, 129-134 (1964).

21) Benacerraf, B. & McDevitt, H. O.: Histo-compatibility-linked immune response genes. *Science*, **175**, 274-279 (1972).

22) Sasazuki, T., Kohno, Y., Iwamoto, I., Tanimura, M. & Naito, S.: Association between an HLA haplotype and low responsiveness to tetanus toxoid in man. *Nature*, **272**, 359-361 (1978).

23) Grumet, F. C., Coukel, A., Bodmer, J. G., Bodmer, W. F. & McDevitt, H. O.: Histo-compatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, **285**, 193-196 (1971).

24) Stenszky, V., Szegedi, G., Aszodi, L. & Petranyi, G.: HL-A and systemic lupus erythematosus. *Haematologia*, **7**, 211-217 (1973).

25) Goldberg, M. A., Arnett, F. C., Bias, W. B. & Shulman, L. E.: Histocompatibility antigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **19**, 129-132 (1976).

26) Dostal, C., Ivanyi, D., Macurova, H., Hana, I. & Strejcek, J.: HLA antigens in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, **36**, 83-85 (1977).

27) Millard, L. G., Rowell, N. R. & Rajah, S. M.: Histocompatibility antigens in discoid and systemic lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, **96**, 139-144 (1977).

28) Scherak, O., Kolarz, G. & Mayr, W. R.: HLA-B8 in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.*, **7**, 3-6 (1978).

29) Kampf, D., Malchus, R., Alexander, M. & Hoppe I.: HLA-antigens in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arch. Dermatol. Res.*, **264**, 345-350 (1979).

30) Bitter, T., Mottironi, W. D. & Terasaki, P. I.: HL-A antigens associated with lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, **286**, 435-436 (1972).

31) Arnett, F. C., Bias, W. B. & Shulman, L. E.: HL-A antigens in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.*, **15**, 428 (1972).

32) Stanstny, P.: The distribution of HL-A antigens in black patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.*, **15**, 455-456 (1972).

33) Nies, K. M., Brown, J. C., Dubois, E. L., Quismorio, F. P., Friou, G. J. & Terasaki, P. I.:

- Histocompatibility antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **17**, 397-402 (1974).
- 34) **Johansson, E. A., Mustakallio, K. K., Mattila, M. M. & Tultikainen**: Cutaneous reductions to drugs, acetylation phenotype and HLA antigens in patients with and without systemic lupus erythematosus. *Ann. Clin. Research*, **8**, 126-128 (1976).
- 35) **Davatchi, F., Nikbin, B. & Ala, F.**: Histocompatibility antigens (HLA) in rheumatic disease in Iran. *J. Rheumatol. (Suppl)*, **3**, 4, 36-38 (1977).
- 36) 池原幸辰: 自己免疫性疾患およびその類縁疾患における組織適合性抗原に関する研究. *内科宝函*, **22**, 33-43 (1976).
- 37) 吉田孝人・玉田康彦・赤座達也: SLE患者の免疫遺伝学的研究. 厚生省特定疾患全身性エリテマトーデス・シェーグレン病調査研究班, 昭和49年度研究業績, pp.251-256.
- 38) 八倉隆保・立花暉夫・寺西 強・山村雄一: SLEの免疫遺伝学的研究. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班, 昭和51年度研究業績, pp.18-19.
- 39) 兼岡秀俊・笹月健彦: SLEの遺伝的背景. *臨床免疫*, **11**, 400-408 (1979).
- 40) **Gibofsky, A., Winchester, R. J., Patarroyo, M., Fotino, M. & Kunkel, H. G.**: Disease associations of the Ia-like human alloantigens. *J. Exp. Med.*, **148**, 1728-1732 (1978).
- 41) **Gibofsky, A., Winchester, R., Hansen, J., Patarroyo, M., Dupont, B., Paget, S., Lahita, R., Halper, J., Fotino, M., Yunis, E. & Kunkel, H. G.**: Contrasting patterns of newer histocompatibility determinants in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **21** (Suppl), 134-138 (1978).
- 42) **Reinertsen, J. L., Klippel, J. H., Johnson, A. H., Steinberg, A. D., Decker, J. L. & Mann, D. L.**: B-lymphocyte alloantigens associated with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, **299**, 515-518 (1978).
- 43) **Decker, J. L., Steinberg, A. D., Reinertsen, J. L., Plotz, P. H., Balow, J. E. & Klippel, J. H.**: Systemic lupus erythematosus: evolving concepts. *Ann. Intern. Med.*, **91**, 587-604 (1979).
- 44) **Scherak, O., Smolen, J. S. & Mayer, W. R.**: Prevalence of HLA-DRW2 not increased in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, **301**, 612 (1978).
- 45) **Stanstny, P.**: HLA-D and Ia antigens in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **21** (Suppl), 139-143 (1978).
- 46) **Griffing, W. L., Moore, S. B., Luthra, H. S., Mckenna, C. H. & Eathman, C. G.**: Association of antibodies to native DNA with HLA-DRW 3. A possible major histocompatibility complex-linked human immune response gene. *J. Exp. Med.*, **152**, 319-325 (1980).
- 47) **Sakurami, T., Ueno, Y., Iwaki, Y., Park, M. S., Terasaki, P. I., Saji, H., Louie, S. & Takemura, S.**: HLA-DR specificities among Japanese with several autoimmune diseases. *Tissue Antigens*, **19**, 129-133 (1982).
- 48) 向井正也・佐川 昭・渡辺一郎・谷村一秀・清水昌人・沖 一郎・大西勝憲・藤咲 淳・中川昌一: Systemic lupus erythematosusの発症をみた二組の一卵性双生児例. *日内会誌*, **75**, 33-39 (1986).
- 49) **Winchester, R. J. & Nunez-Roldam, A.**: Some genetic aspects of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **25**, 833-837 (1982).
- 50) **Reveille, J. D., Bias, W. B., Winkelstein, J. A., Provost, T. T., Dorsch, C. A. & Arnett, F. C.**: Familial Systemic lupus erythematosus: Immunogenetic studies in eight families. *Medicine*, **62**, 21-35 (1983).
- 51) 秋月正史: 膠原病と遺伝. *小児内科*, **17**, 331-335 (1985).

Clinical features and HLA of SLE in Okinawa Takashi Oura, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University and Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, University of the Ryukyus, Kanazawa 920—J. J. J. Med. Soc., 95, 855—867 (1986)

Key words: SLE, HLA, Ir-gene, Okinawa, Hokuriku.

Abstract

The clinical features of 65 SLE patients in Okinawa Prefecture and those of 52 SLE patients in the Hokuriku region were compared for a study of endemic environmental factors in SLE. Then, HLA analysis was performed concerning SLE patients and 26 nephrotic syndrome complicated cases (NS) in Okinawa. Of the 1.18 million population of Okinawa, 263 are registered as medically and economically supported SLE patients, making Okinawa a high SLE occurrence area with a prevalence rate of 22.3 per 100,000. The incidence rate in Okinawa is still increasing. The comparison between Okinawa and Hokuriku showed a marked difference in the appearance frequency of photosensitivity. This suggested that environmental factors such as climate and custom affect SLE occurrence and appearance frequencies. In addition, a high familial occurrence ratio of 10.8%, or 7 out of the 65 SLE patients, was found in the Okinawan sample. This ratio was much higher than those obtained from the Hokuriku sample and national epidemic surveys. The result pointed to the presence of genetic factors in SLE, which were caused most likely by the geographical and historical isolation of the Okinawan population. Concerning the HLA antigens of SLE in Okinawa, a tendency of B35 and DR2 to increase was found, while a tendency of DRw9 to decrease was observed. Similar tendencies were recorded for the NS sample. Also an SLE occurrence in both of identical twin sisters was reported, and their immuno-serological test and HLA family study were conducted. In conclusion, it was considered difficult to equate the etiological factors of SLE with a single gene linked with HLA. Further, it was believed that genetic factors are not the only regulator of SLE clinical symptoms, progress and recuperation.